

## 限局性および局所進行前立腺癌に対するホルモン療法 の現状と展望

著者	並木 幹夫, 溝上 敦, 小中 弘之, 北川 育秀
雑誌名	泌尿器外科 = Japanese journal of urological surgery
巻	25
号	増刊1
ページ	554-557
発行年	2012-04-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/40246">http://hdl.handle.net/2297/40246</a>

## 7. 前立腺癌

限局性および局所進行前立腺癌に対する  
ホルモン療法の現状と展望

並木 幹夫 溝 上 敦 小中 弘之 北川 育秀

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科学）

## はじめに

前立腺癌に対するホルモン療法は1941年のHugginsら<sup>1)</sup>の報告以来約70年経過した今も前立腺癌治療において重要な位置を占めている。当初は外科的去勢術やエストロゲン剤による治療からはじまったが、その後LH-RH analogが開発され、一時的去勢による補助的ホルモン療法や間欠的使用が可能になった。1982年にLabrieらは前立腺癌に対するホルモン療法は単に去勢のみでは不十分であるとし、アンチアンドロゲン剤との併用の必要性を提唱した<sup>2)</sup>。これが現在までcombined androgen blockade (CAB)療法として広く用いられてきた。最近、前立腺癌細胞内でのアンドロゲン代謝系をターゲットとした新たな治療法が開発されるなど、ホルモン療法に大きな転換期が訪れている。一方、ホルモン療法の負の面として、アンドロゲン低下に伴い様々な身体・臓器機能低下が起きうることが問題となっており、その対策が課題となっている。

本稿では、限局性前立腺癌および局所進行性前立腺癌におけるホルモン療法の役割について概説する。

## I

## なぜホルモン療法は日本で汎用されているのか？

日本泌尿器科学会が実施した調査<sup>3)</sup>によると2000年の前立腺癌治療に占めるホルモン療法の割合はT1-4で56.9%, T1-3でも45.9%と圧倒的に多い(図1)。この理由は、主に日本人が内科

的治療を好むという国民性によるが、治療する側もホルモン療法の有用性を経験的によく知っており、患者の希望を容認することにも起因する。実際、深貝ら<sup>4)</sup>はハワイ在住の日系人と白人の比較で、ホルモン療法の治療成績が日系人の方が良好であることを報告している。このような人種差を考慮した治療戦略は、global standardが重要視される現在においても必要である。

## II

## 限局性前立腺癌に対するホルモン療法の有用性

限局性前立腺癌に対し、ホルモン単独療法は、欧米では標準的治療として推奨されていないが、わが国では高齢者を中心に多く用いられてきた。従来、ホルモン療法は一定期間奏効するが、その後再燃すると信じられてきた。しかし、限局性前立腺癌の場合は必ずしも当てはまらず、根治に近い長期的コントロールが可能な症例が少なくない<sup>5,6)</sup>。特にD'Amico分類でLowまたはIntermediate Riskの症例にCAB療法を施行した場合、長期的な治療成績が優れている<sup>7)</sup>。QOL, コスト面、治療継続期間など検討すべき点は多いが、治療効果に大差のない場合の治療選択では、患者の人生感などが影響することも少なくない。このため、どの治療法を選択しても患者の満足度は高い<sup>8)</sup>。

## III

## ホルモン療法に伴う有害事象とその対策

最近、ホルモン療法の過度(?)の使用を批判する論文が多く発表されている。その背景は、ホ

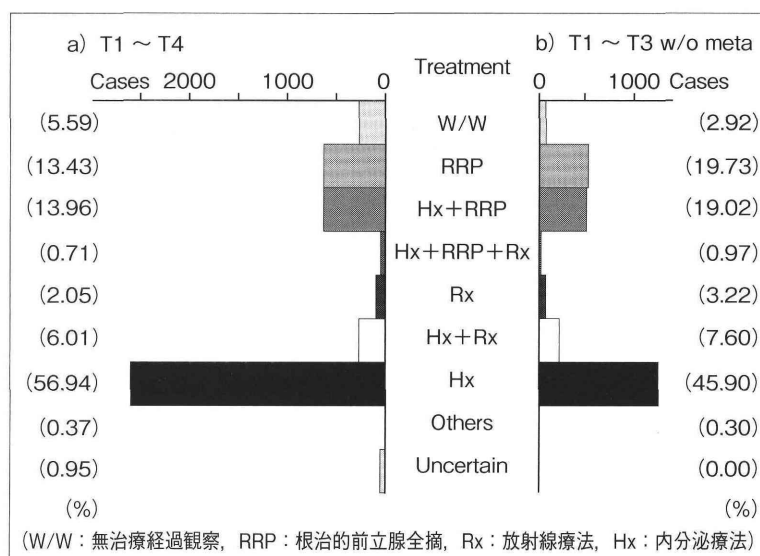


図1 2000年の新規前立腺癌患者の初期治療（文献3をグラフ化）

ホルモン療法により惹起されたと考えられる心血管系疾患等が原因の他因死が少なくないとの認識が広まりつつあることと関係する。実際、アンドロゲン低下により様々な身体・臓器機能低下が惹起されることが分かってきた。しかし、J-CaP研究会の調査では心血管系に起因する死亡率はホルモン療法が行われた患者で特に増加していないことが報告されている<sup>9)</sup>。ただし、生活様式の欧米化により心血管系の合併症が今後増加する可能性もあり、ホルモン療法を行う際には患者の生活指導や専門家（代謝・循環器内科）へのコンサルトなど、きめ細かい注意が必要である。このような努力を行わず、ホルモン療法の有害事象のみを強調して、有用性を否定することは、本末転倒であろう。一方、有害事象が少ないホルモン療法薬としてSARM (selective androgen receptor modulator) の開発が進んでおり、将来の実用化が期待される。

#### N

#### 高リスクおよび局所進行前立腺癌に対する補助ホルモン療法の有用性

高リスクおよび局所進行前立腺癌では補助ホルモン療法を用いることにより、生命予後の延長が期待できるため、重要なテーマである。ホルモン療法を放射線治療と併用すると次のような効果が期待できる。照射前のホルモン療法で腫瘍・前立腺体積が縮小し、照射野減少・治療効果増強・周辺臓器への影響軽減が期待できる。照射中併用では、アポトーシス誘導増強など放射線との相乗効

果が期待できる。照射後では局所再発および全身微小転移の抑制効果が期待できる<sup>10)</sup>。高リスク症例を対象とした放射線外照射とホルモン療法併用の代表的RCTを表1に示す。RTOG 85-31<sup>10)</sup>はT3またはT1-2でN(+)の局所進行例を対象に、外照射の最終週から病勢進行までゴセレリンを併用する即時ゴセレリン群と、再発時にゴセレリンの投与を開始する群に割付けている。追跡期間7.6年の成績では、即時ゴセレリン群で10年生存率が有意に改善した。サブグループ解析では、Gleasonスコア8～10の群で、両群の差は大きくなる傾向を認めた。EORTC 22863<sup>11)</sup>はT1-2でWHO Grade3またはT3-4のN0-1の症例を、外照射単独群とアジュバント療法を3年間併用する外照射+ゴセレリン群に割り付けている。追跡期間9.1年で、10年生存率、10年臨床的無病生存率、10年癌特異死亡率などが、外照射+ゴセレリン群で有意に改善が認められた。RTOG 92-02<sup>12)</sup>は、T2c-4でPSAが150ng/ml未満の症例を対象に、ネオアジュバント療法（ゴセレリン+フルタミド）を照射前2ヵ月、照射中2ヵ月施行した後に、ゴセレリンを2年間併用するアジュバント併用群と経過観察群に割付けている。追跡期間約10年の長期成績では、アジュバント併用群において、10年無病生存率、10年癌特異生存率が有意に改善していた。また、Gleasonスコア8～10の症例において、全生存率の有意な改善が認められ、より大きなアジュバント併用効果が得られている。以上のRCTの結果に基づき、

表 1 高リスク前立腺癌を対象とした代表的なランダム化臨床試験  
(放射線治療に対するアジュバントホルモン療法の有用性に関する検討)

臨床試験名 (エントリー期間)	報告者および報告年	追跡期間 (中央値・年)	アジュバントホルモン療法で 有意に改善を認めた項目
EORTC 22863 (1987-1995)	Bolla et al, 2010	9.1	OS, DFS, CSS, LF, DM, bNED
RTOG 86-10 (1987-1991)	Pilepich et al, 2001	6.7	DFS, CSS, LF, DM, bNED
RTOG 85-31 (1987-1992)	Pilepich et al, 2005	7.6	OS, DFS, CSS, LF, DM
RTOG 92-02 (1992-1995)	Horwitz et al, 2008	10	DFS, LF, DM, bNED, CSS, OS (Gleason score 8-10)
EORTC 22961 (1997-2001)	Bolla et al, 2009	6.4	DFS, CSS

- ・全生存率：overall survival (OS)
- ・無病生存率（あるいは臨床的非再発生存率）：disease-free survival (DFS)
- ・原病生存率（あるいは疾患特異的生存率）：cause-specific survival (CSS)
- ・生化学的非再燃生存率：biochemical no evidence of disease (bNED)
- ・局所再発率：local failure (LF)
- ・遠隔転移率：distant metastasis (DM)

NCCN ガイドライン (2011 ver.1) では、高リスク例に対して、外照射＋長期ホルモン療法併用が推奨されている。それ以外の選択肢として、外照射と密封小線源併用 ± 短期ホルモン療法も推奨されている。著者らの施設では高リスク例に対し、HDR-Brachy と外照射併用にアジュバントホルモン療法を行い、良好な成績を挙げている<sup>13)</sup>。現在、わが国では外照射＋密封小線源に 6 ヶ月のホルモン療法の併用と 2 年 6 ヶ月の併用で治療成績を比較する RCT が進行している。

前立腺全摘とホルモン療法の併用では、以下のような意義が推測される。前立腺全摘除術前に施行した場合、腫瘍・前立腺体積縮小・組織学的 downstage が期待できる。前立腺全摘除術後に施行した場合、残存腫瘍のみならず微小播種や転移に対する抗腫瘍効果により、局所再発や遠隔転移の抑制効果が期待できる。ホルモン療法の開始時期が早いほど患者の PS がよく、残存腫瘍サイズも小さいため、より効果が期待できるという理論もある。全摘術後のアジュバントホルモン療法の有効性を検討した RCT として ECOG 7887 がある<sup>14)</sup>。この試験では、全摘術後の病理学的検査でリンパ節転移が確認された pN (+) 症例 98 例を、術後 12 週以内にホルモン療法（ゴセレリンの投与あるいは除睾術）を施行した即時ホルモン療法群と経過観察群に割付けている。追跡期間 11.9 年で、即時ホルモン療法群において全生存率の有意な

改善を認めており、本邦のガイドラインでも、pN (+) 症例に対し、推奨グレード B でアジュバントホルモン療法が勧められている。しかし、PSA 時代における全摘後アジュバントホルモン療法の有用性については議論があった<sup>15)</sup>。最近、高リスク症例に対し 2 年間のアジュバントホルモン療法の有用性を検討した SWOG S9921 試験の中間報告で極めて高い生存率が示された<sup>16)</sup>。

## おわりに

前立腺癌の治療成績向上にホルモン療法は不可欠で、最も信頼できる薬剤である。その有用性を理解し、適切な有害事象対策をすることにより、今後も前立腺癌治療の中心的役割を果たすことが可能である。

## 文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV : Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 2) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al : Prostatic carcinoma : combined treatment with an LH-RH agonist and an anti-androgen. *Clin Invest Med* 5: 267-275, 1982
- 3) Cancer Registration Committee of the Japanese Uro-

- logical Association : Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan : 2000 report from the Japanese Urological Association. *Int J Urol* **12**: 46-61, 2005
- 4) Fukagai T, Namiki TS, Carlile RG, et al : Comparison of the clinical outcome after hormonal therapy for prostate cancer between Japanese and Caucasian men. *BJU Int* **97**: 1190-1193, 2006
  - 5) Labrie F, Candas B, Gomez JL, et al : Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology* **60**: 115-119, 2002
  - 6) Akaza H, Honma Y, Usami M, et al : Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer : results of a 10-year follow-up. *BJU Int* **98**: 573-579, 2006.
  - 7) Ueno S, Namiki M, Fukagai T, et al : Efficacy of primary hormonal therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer : a retrospective multicenter study. *Int J Urol* **13**: 1494-1500, 2006
  - 8) Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, et al : Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcome Study. *Cancer* **97**: 1653-1662, 2003.
  - 9) Akaza H : Future prospects for luteinizing hormone-releasing hormone analogues in prostate cancer treatment. *Pharmacology* **85**: 110-120, 2010
  - 10) Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al : Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **61**: 1285-1290, 2005
  - 11) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al : External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk : 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* **11**: 1066-1073, 2010
  - 12) Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al : Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02 : a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* **26**: 2497-2504, 2008
  - 13) Nohara T, Mizokami A, Kumano T, et al : Clinical results of iridium-192 high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 677-683, 2010
  - 14) Messing EM, Manola J and Yao J : Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* **7**: 472-479, 2006
  - 15) Wong YN, Freedland S, Egleston B, et al : Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* **27**: 100-105, 2008
  - 16) Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM, et al : Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy : SWOG S9921 study. *J Clin. Oncol* **29**: 2040-2045, 2011